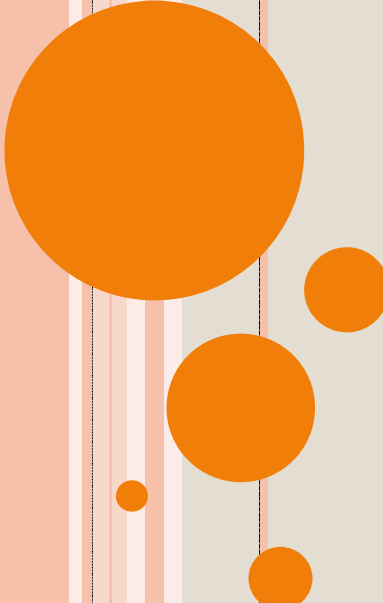


STABILITA LÉKÁRENSKÝCH PŘÍPRAVKŮ Z POHLEDU LÉKÁRNÍKA - LÉKOPISNÉ POŽADAVKY NA MAGISTRALITER PŘÍPRAVU



PharmDr. Michal Janů
Nemocniční lékárna VFN
Praha

LÉKÁRENSKÁ SEKCE LK MZ ČR

- Spolupracovat se všemi odbornými sekcemi LK, především se sekci Technologie lékových forem a sekci Terminologickou.
- Aktivně se podílet na výběru a zpracování témat vhodných pro zařazení do národní části ČL důležitých především pro práci lékáren, včetně chybějících tabulek.
- Pravidelně vyhodnocovat kvalitu a kvantitu receptury v lékárenské praxi a vytipovat vhodné IVLP pro vypracování národního lékopisného standardu.
- Podílet se na zajišťování laboratorního provedení stabilitních studií vybraných IVLP jako národního lékopisného standardu, z jejichž závěrů bude možno stanovit doporučenou dobu použitelnosti a podmínky uchovávání IVLP a vhodné obaly.
- Pro zachování individuální přípravy léčivých přípravků na požadované odborné úrovni zahájit standardizaci dokumentace technologických aktivit v lékárnách a vypracovávání standardních operačních postupů přípravy IVLP. Vypracovat receptář IVLP přístupný lékárníkům i lékařům. Za vhodnou formu lze považovat jeho implementaci do některého obecně používaného odborného programu nebo prezentaci na příslušných www stránkách.
- Aktivně se podílet na vývoji, vlastní tvorbě a aktualizaci tzv. „Lékařenských kontrolních karet“ pro lékárny pro přejímku farmaceutických surovin. Vedle spolupráce na verzi tištěných kontrolních karet, spolupracovat na přípravě elektronické verze kontrolních karet.
- Plnit funkci konsultanta pro lékopisné dotazy z lékáren a ve spolupráci s technickým sekretariátem LK připravovat odborné výklady k těmto dotazům.
- Úměrně odborným aktivitám ve výše popsanych směrech zajišťovat i jejich materiálně finanční krytí prostřednictvím profesních organizací a s nimi spolupracujících dalších partnerů a institucí.

PREPARATA PHARMACEUTICA

FARMACEUTICKÉ PŘÍPRAVKY

- Tento článek je určen jako doporučený zdroj pro použití lékopisných standardů léčivých a pomocných látek a lékových forem použitých při přípravě farmaceutických přípravků...
- Lze vytvořit všeobjímající jeden návod (článek), který reflektuje všechny typy přípravků – magistraliter i „registrované“ jednotně pro všechny země využívající Evropský lékopis?



TYPY FARMACEUTICKÝCH PŘÍPRAVKŮ

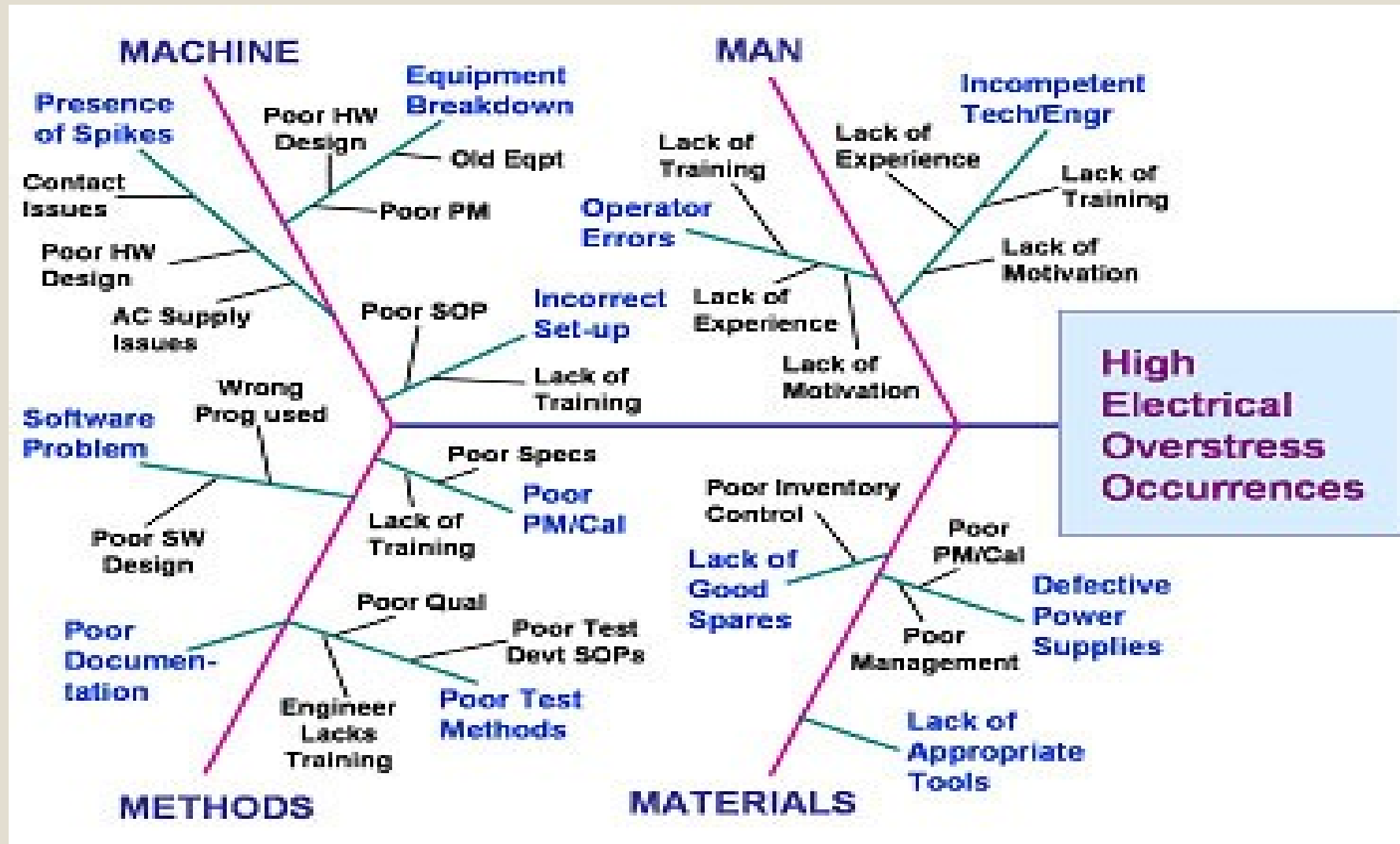
- Farmaceutické přípravky mohou být registrované příslušnou oprávněnou autoritou, nebo neregistrované a připravené na základě speciální potřeby pacienta podle příslušných předpisů. Existují dvě varianty neregistrovaných farmaceutických přípravků:
 - individuálně připravené léčivé přípravky (IPLP): tj. produkty připravené individuálně pro určitého pacienta nebo skupinu pacientů, vydávané po přípravě;
 - přípravky zhotovené do zásoby ke skladování/uchovávání do doby, než je předložen požadavek k použití.



TYPY FARMACEUTICKÝCH PŘÍPRAVKŮ

- Jak dalece lze přiblížit individuální přípravu industriální výrobě?
 - Lze sledovat jakost (stabilitu) magistraliter přípravků podobně jako v nadnárodních farmaceutických firmách?
 - Ve VFN okolo 150 opakovaně připravovaných LP opatřených pracovním postupem.
 - Jak bude každý subjekt dokládat stabilitu? Literárně?
 - Jen firma Dr. Kulich nabízí cca 500 aktivně používaných surovin
 - Při použití toho množství (kombinaci 2 surovin jen pro 50 surovin 7,2 EXP 65 různých přípravků) nekonečné množství přípravků, nemluvě o různých navážkách účinných látek

ISHIKAWA FISHBONE DIAGRAM



JAKOSTNÍ POŽADAVKY

Při přípravě neregistrovaného léčivého přípravku je třeba učinit vhodné posouzení rizik. Toto posouzení identifikuje:

- kritikalita různých parametrů (např. jakosti léčivých látek, pomocných látek a obalů; návrhu postupu přípravy; rozsahu a hodnoty zkoušení; stability přípravků) na jakost přípravku
- a riziko, které může v dané skupině pacientů přípravek představovat.

- **Lze zjistit detailně vlastnosti obalů používaných v ČR?**
- **Jaké jsou hygienické vlastnosti, odolnost, propustnost pro kyslík, chem. látky, jak reaguje obal s účinnými látkami...?**
- **Jak dokladovat „návrh přípravy, zkoušení a stabilitu“ u každého IPLP?**

VACKOVÁ J, ŠKLUBALOVÁ Z. OBALY POUŽÍVANÉ PŘI PŘÍPRAVĚ TEKUTÝCH LÉKOVÝCH FOREM, 2011, KONGRES NL

○ Příklad prohlášení:

- O zdravotní nezávadnosti výrobků určených pro styk s potravinami: lahvičky, kelímky, vložky z materiálu PET-G, PE-HD, PE-LD., PET a PP. Určené jako obaly pro potravinářský průmysl. Vyhovují hyg. požadavkům stanovených zákonem č. 258/2000 sb...

○ Příklad osvědčení:

- Výrobek: Uzávěry pro zdravotnické potřeby - materiál HDPE Liten MB 62
- Vyhovuje požadavkům EU 6. vydání kapitola 3.1.3. Polyolefiny
- Platnost
- Osvědčení na základě dokumentů : ZP č. 4721038840/1

JAKOSTNÍ POŽADAVKY

- Na základě posouzení rizik musí osoba zodpovědná za přípravu zajistit s **vhodnou úrovní jistoty**, že farmaceutický přípravek bude mít po dobu jeho použitelnosti náležitou jakost a bude vhodný a způsobilý pro daný účel. Pro přípravky zhotovené do zásoby ke skladování musí být odůvodněna doporučení pro skladovací podmínky a dobu použitelnosti na základě např. analytických údajů a profesionálních posouzení, která mohou být založena na literárních údajích.

- **Jak lze chápat vhodná úroveň jistoty? Lékopis uvádí jen Hladinu sterilizační jistoty. Budou se tedy zavádět další pojmy „jistoty“?**



**MUČICOVÁ O., KAZUISTIKA KH_2PO_4 13,6%, SEMINÁŘ
PŘEDSTAVENÍ NOVÝCH VIZÍ PRÁCE NA OPSL, PRÁCE S DŮLEŽITÝMI
PARAMETRY A HODNOTAMI, 2012**

- KH_2PO_4 13,6% „narozený“ 27.3.2008, proces přípravy bez zjevných abnormalit, vstupní surovina téměř prostá bakterií, voda pro inj. vyhovovala zkoušce na ba endotoxiny, všechny ostatní přípravky bez problémů
 - Výsledek zkoušky na ba endotoxiny v laboratoři A:
 - nevyhovuje 1,97; 1,68; 1,39 m.j./ml, limit 1,13 m.j./ml
 - Odesláno do laboratoře B:
 - vyhovuje (méně než 3 m.j./ml), limit 119,9 m.j./ml
- Pustit, nepustit?

Mučicová O., Kazuistika KH_2PO_4 13,6%, Seminář Představení nových vizí práce na OPSL, práce s důležitými parametry a hodnotami, 2012

- Výpočet limitní koncentrace endotoxinu:
 - 1) zjištění maximální zamýšlené dávky:
 - Doplnění fosforu: dospělý 0,5 mmol/kg/den
 - děti 2 – 4 mmol/kg/den.....**0,17 ml/kg/hod**
 - 2) výpočet limitní koncentrace:
 - $$\frac{5}{0,17} = \mathbf{29,4 \text{ m.j./ml}}$$
 -
 -
 -
 -
 - 3) na oddělení ARO používají na doplnění K^+
 - dávkování jako KCl 7,45%.....20 mmol/hod....0,3 mmol/kg/hod
 - Ale v praxi až: **0,5 mmol/kg/hod**
 -
 -

MUČICOVÁ O., KAZUISTIKA KH_2PO_4 13,6%, SEMINÁŘ PŘEDSTAVENÍ NOVÝCH VIZÍ PRÁCE NA OPSL, PRÁCE S DŮLEŽITÝMI PARAMETRY A HODNOTAMI, 2012

4) Výpočet limitní koncentrace endotoxinu:

Pro dávku 0,5 mmol/kg/hod:

$$\frac{5}{0,5} = 10 \text{ m.j./ml}$$

5) závěr: šarže propuštěna
úprava limitní koncentrace v laboratoři B

PŘÍPRAVA

- Výroba/příprava musí probíhat v rámci vhodného systému jištění jakosti, který **zahrnuje strategii kontrol k zajištění stálé jakosti**, a přípravky musí vyhovovat standardům platným pro typ připravovaného produktu.

- **Jak by se tento požadavek zaváděl do praxe v rámci např. jednorázové přípravy suspenzní masti?**



MIKROBIOLOGICKÁ JAKOST

- Formulace farmaceutického přípravku a jeho obal musí zajistit, že mikrobiologická jakost je vhodná pro zamýšlený účel.
- Pokud přípravky nemají dostatečné protimikrobní účinky a neobsahují protimikrobní přísady, dodávají se v jednodávkových obalech, nebo ve vícedávkových obalech zabraňujících mikrobiologické kontaminace po jejich otevření.
- Na trhu v ČR neexistují jednodávkové obaly.
- Budou ochotny ZP platit náklady na jednorázové obaly? Oční kapky SA dnes stojí cca 900,- Kč
- Vícedávkové obaly – bude nutné používat jen materiál k unguatoru?



OBALOVÝ MATERIÁL UNGUÁTOR

- o Stanovisko ŠUKL z 9.7. 2007
- o Obalový materiál Unguator® je deklarovaný ako vhodný pre prípravu a uchovávanie individualne pripravovaných liečivých prípravkov pre pacienta.

S pozdravom

PharmDr. Ján Mazag



STABILITA

- Požadavky na stabilitu farmaceutických přípravků závisí na zamýšleném použití přípravku a požadované době skladování.
- Kde je to vhodné, musí se posoudit pravděpodobnost a kritikalita možnosti vzniku rozkladných produktů léčivé látky (léčivých látek) a/nebo reakčních produktů vzniklých v léčivém přípravku reakcí léčivé látky (léčivých látek) s pomocnou látkou a/nebo s obalem. V závislosti na výsledku tohoto posouzení se pro farmaceutický přípravek nastaví a monitorují limity degradace a/nebo reakčních produktů



RACIONÁLNÍ ŘEŠENÍ???



SKLADOVÁNÍ A STABILITA PŘÍPRAVKŮ PŘIPRAVENÝCH V LÉKÁRNĚ DOPL. 2013

- léčivých přípravků připravených v lékárně se rozumí doba, po kterou si léčivý přípravek za dodržení předepsaného způsobu skladování zachovává své deklarované vlastnosti nebo vlastnosti potřebné pro zamýšlené použití. Stanovení doby použitelnosti by mělo být založeno na stanovení obsahu léčivé látky, při kterém je možné odlišit léčivou látku od jejích degradačních produktů.



LEK 5 VERZE 2 PLATNÝ OD 1.10. 2009

- **Léčivé látky, pomocné látky a léčivé přípravky dodávané do lékáren a rozvažované v lékárně do konečného obalu**

Dobu použitelnosti po rozplnění může určit lékárník na základě druhu léčivého přípravku, maximálně však na 2 měsíce v rámci doby použitelnosti stanovené výrobcem.

- **Léčivé látky a pomocné látky rozvažované v lékárně do konečného obalu**

Doba použitelnosti nejvýše 6 měsíců v rámci doby použitelnosti stanovené výrobcem.

- **Léčivé přípravky připravované v lékárně individuálně pomocí technologie v uzavřeném systému**

1. U individuálně připravených léčivých přípravků může lékárník prodloužit obvyklou dobu použitelnosti na dobu maximálně 3 měsíců (u forem tekutých a polotuhých) za podmínek přípravy a dispensace v uzavřeném systému a při použití k tomu uzpůsobených obalů (např. typ Unguator®).

2. Dobu použitelnosti léčivých přípravků dodávaných do lékáren jako léčivé přípravky v režimu léčivých látek a pomocných látek může lékárník prodloužit maximálně na 6 měsíců v rámci doby použitelnosti stanovené výrobcem a to za podmínek rozplnění do menšího dispenzačního obalu (např. typ Unguator®) v uzavřeném systému.

- **Roztoky injekčně podávaných cytostatik připravovaných v lékárně**

Doba použitelnosti u naředěných cytostatik je uvedena v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

- **Léčivé přípravky, které nejsou výše uvedeny**

Dobu použitelnosti může lékárník určit podle charakteru léčivého přípravku, podle délky léčebné kúry maximálně na 1 měsíc, u pevných dělených lékových forem maximálně na 3 měsíce.



PRACOVNÍ SKUPINA PRO STABILITY LP PŘI LK MZČR

- Pracuje od roku 2012
- Řeší otázky vypracování standardu ověřování stability, a zabývá se praktickou realizací zkoušek stability
- Členové:
 - Lékárenská sekce
 - Odborníci SUKL (analytika, mikrobiologie)
 - Odborníci Faf (technologové, analytici)



STABILITA FARMACEUTICKÝCH PŘÍPRAVKŮ

- chemickou analýzu obsahu a zkoušky pH a Vzhled podle lékopisu provede odd. ANA SÚKL, interval zkoušek je specifikován v tabulce, vzorky budou skladovány na ANA za specifikovaných teplot (zodpovědná osoba dr. Puffrová),
- zkoušky 2.6.1 a 5.1.3 provede odd. BIO SÚKL, 2.6.1 se provede v čase těsně po přípravě a v čase ukončení stabilitního testování, 5.1.3 se provede na konci pokusu (zodpovědná osoba ing. Kohoutová),
- vzorky ve specifikovaném množství ve finálních obalech připraví lékárny, v případě potřeby referenční látky dodají lékárny současně se vzorky přípravků i specifikované množství substance s analytickým certifikátem (zodpovědné osoby dr. Janů, dr. Klovřová);
- u látek s předpokládaným rozkladem provede postupně Faf UK Hradec Králové analýzu rozkladných produktů na HPLC (zodpovědná osoba dr. Matysová);



ZÁVĚR

- Cílem všech opatření by mělo být:
- Zvýšení jakosti IPLP
- Sjednocení a racionální používání moderní magist. receptury
- Zjištění skutečné doby použitelnosti při vzájemné spolupráci PS stability, SUKL, Faf

